



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2015

---

## **Endokrine Neoplasien**

Sieber-Ruckstuhl, N S

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich  
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-112330>  
Conference or Workshop Item  
Presentation

Originally published at:  
Sieber-Ruckstuhl, N S (2015). Endokrine Neoplasien. In: Schweizerische Tierärztetage, Basel, 6 May 2015 - 8 May 2015.

# Endokrine Neoplasien

Prof., Dr. med. vet. Nadja Sieber-Ruckstuhl  
Klinik für Kleintiermedizin, Vetsuisse-Fakultät Zürich, Zürich

## EINLEITUNG

Diese Veranstaltung wird sich auf Nebennieren-Tumore konzentrieren. Andere endokrine Neoplasien wie z.B. Neoplasien der Hypophyse, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse und des Pankreas können aus Zeitgründen nicht besprochen werden.

## NEBENNIEREN-TUMORE

Die Nebenniere besteht aus zwei funktionellen Einheiten, der Nebennierenrinde und dem Nebennierenmark. Die Nebennierenrinde sezerniert Steroidhormone wie Glukokortikoide, Mineralokortikoide und Androgene, das Nebennierenmark produziert hauptsächlich Katecholamine. Neoplasien beider Bereiche sind bei Hunden und Katzen beschrieben. Nebennieren-Tumore (NT) können klein oder gross, unilateral oder bilateral, gutartig oder bösartig, gut abgegrenzt oder invasiv, funktionell oder nicht-funktionell, primär oder metastatisch sein. Wichtige Differentialdiagnosen für NT sind: funktionelles Nebennierenrindenadenom oder –karzinom, Phäochromozytom, Tumormetastase oder Inzidentalom. Zu beachten ist, dass ein NT ähnlich aussehen kann wie eine makronoduläre Hyperplasie (verursacht durch einen hypophysären Hyperadrenokortizismus), wie ein Hämatom, ein Granulom oder eine Zyste innerhalb der Nebenniere.

### Nebennierenrinden-Tumore, welche Glukokortikoide produzieren

Tumore, welche Glukokortikoide produzieren, sind die am häufigsten auftretenden NT. Etwa 15% der natürlichen Fälle von Hyperadrenokortizismus (HAK) beim Hund sind auf einen Nebennierenrindentumor zurückzuführen. In den meisten Fällen ist der Tumor unilateral, aber bilaterale Tumore werden ebenfalls gefunden. Die klinischen Symptome widerspiegeln den Glukokortikoidüberschuss und beinhalten Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, vergrössertes Abdomen, Lebervergrösserung, Hautveränderungen (z.B. Alopezie, Hautatrophie, Calzinosi cutis, Hyperpigmentation), Muskelschwäche, Leistungsschwäche, starkes Hecheln, Stammfettsucht, Apathie und gestörte Sexualfunktion. Seltene Komplikationen sind Obstruktionen der Vena cava durch Tumorgerinnsel oder ein Hämoperitoneum durch eine Ruptur eines NT.

Die Verdachtsdiagnose eines HAK wird anhand typischer klinischer Symptome und gestützt durch typische Laborveränderungen (z.B. hohe alkalische Phosphatase, hohes Cholesterin, erhöhter Protein-Kreatinin-Quotient im Harn, erhöhte Thrombozytenzahl) gestellt und dann durch spezifische Screening-Tests (tief dosierter Dexamethason Suppressionstest mit 0.01 mg/kg IV, Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 0, 4 und 8h; Kortisol-Kreatinin-Quotient im Harn) bestätigt. Um einen Nebennieren-abhängigen HAK von einem Hypophysen-abhängigen HAK zu unterscheiden, sollte nach Bestätigung des HAK das endogene ACTH gemessen und die Nebennieren mittels Ultraschall oder Computertomographie dargestellt werden. Für einen Kortisol-produzierenden NT spricht eine ACTH-Konzentration unter der Nachweisgrenze und eine einseitig vergrösserte Nebenniere. Zu beachten gilt, dass bei einem Kortisol-produzierenden NT die kontralaterale Nebenniere, aufgrund des negativen Feedbackmechanismus zur Hypophyse, kleiner als normal sein sollte. Ist dies nicht der Fall, muss an eine bilaterale Neoplasie oder an die Kombination eines Nebennieren-abhängigen HAK mit einem Hypophysen-abhängigen HAK oder an die Kombination eines Kortisol-produzierenden NT mit einem Phäochromozytom gedacht werden.

Die Therapiemöglichkeiten bei einem NT, der Glukokortikoide produziert, beinhalten eine chirurgische Entfernung oder eine medikamentelle Therapie. Hunde ohne Anzeichen von Metastasen und mit einem resezierbaren Tumor sind gute chirurgische Kandidaten. Eine vollständige Entfernung der Nebennierenmasse kann zur Erholung ohne lebenslange Therapie führen. Unmittelbar nach einer unilateralen Adrenalectomie eines Kortisol-produzierenden NT ist

die kontralaterale Nebenniere supprimiert. Eine Supplementation mit Glukokortikoiden und eventuell auch mit Mineralokortikoiden peri- und postoperativ unumgänglich. Sobald der Chirurg intraoperativ den NT identifiziert, wird deshalb eine Dexamethason-Infusion (0.1 mg/kg) über 6 Stunden angehängt. Nach der Operation sollte der Patient für weitere 48-72h mit parenteralen Glukokortikoiden supplementiert werden. Danach wird auf orale Glukokortikoide umgestellt, welche dann über ca. 3 Monate ausgeschlichen werden. Eine Mineralokortikoid-Supplementation ist nur nötig, wenn ein Patient postoperativ aufgrund des fehlenden Aldosterons eine mittelgradige Hyponatriämie ( $< 135 \text{ mmol/L}$ ) und Hyperkaliämie ( $> 6.5 \text{ mmol/L}$ ) entwickelt.<sup>1</sup>

Hunde mit inoperablen Neoplasien, Metastasen oder Rezidiven, sollten medikamentell therapiert werden. Die medikamentelle Therapie kann adrenocorticolytisch (Mitotan) oder adrenocorticostatisch (Trilostan) erfolgen. Der Vorteil von Mitotan ist, dass auch Tumormetastasen reduziert werden können. Oft müssen aber sehr hohe Dosierungen von Mitotan eingesetzt werden um die klinischen Symptome zu kontrollieren. Trilostan, ein kompetitiver Hemmer der Steroidhormonsynthese, ist eine sichere und effektive Alternative.<sup>3,4</sup> Auch bei Tieren mit Tumormetastasen ist Trilostan wirksam. Die Trilostantherapie führt jedoch nur zur Kontrolle der klinischen Symptome und verhindert nicht ein allfälliges Wachstum oder eine Metastasierung einer Nebennierenmasse.

### **Nebennierenrinden-Tumore, welche andere Steroidhormone produzieren**

Nebennierenrinden-Tumore, die Progesteron oder andere Sexualhormone (Östradiol, Testosteron, Androstendion) produzieren, sind relativ selten bei Hunden und Katzen.<sup>5</sup>

Bei Tieren mit klinischen Zeichen eines HAK und einer Nebennierenmasse, aber unklaren Testresultaten, sollte das Blut zusätzlich auf andere Nebennierenhormone untersucht werden. Unbedingt sollte bei kastrierten Tieren mit plötzlichen, sexuellen Verhaltensänderungen (z.B. Aggression, Markierverhalten) an einen Sexualhormon produzierenden NT gedacht werden.

Eine Adrenalektomie ist hier die Behandlung der Wahl und führt in der Regel zum Verschwinden der klinischen Symptome.

### **Nebennierenrinden-Tumore, welche Aldosteron produzieren**

Der primäre Hyperaldosteronismus ist charakterisiert durch eine autonome, exzessive Aldosteronproduktion durch die Zellen der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde. Die übermäßige Mineralokortikoidsekretion führt zu einer erhöhten Natrium- und Wasserretention und einer vermehrten Kaliumausscheidung. Daraus resultieren eine systemische Hypertension und ein Kaliummangel.

Beim Hund ist der primäre Hyperaldosteronismus sehr selten. Meist wird er hervorgerufen durch einen Nebennierenrinden-Tumor. Sowohl gut- als auch bösartige Aldosteron produzierende NT wurden beschrieben. Diese Hunde präsentierten sich mit episodischer Schwäche, Polydipsie, Polyurie und einer Nebennierenmasse. In allen Fällen konnten eine Hypokaliämie, eine hohe Aldosteronkonzentration und eine milde Hypertension nachgewiesen werden.

Bei der Katze wird der primäre Hyperaldosteronismus immer häufiger diagnostiziert und ist vermutlich die häufigste Erkrankung der Nebennierenrinde der Katze.<sup>6,7</sup> Er wird entweder durch einen uni- oder bilateralen, Aldosteron produzierenden NT (Karzinom oder Adenom) oder durch eine bilaterale Hyperplasie der Nebennieren verursacht. Typischerweise sind alte Katzen (medianes Alter 13 Jahre) betroffen. Katzen präsentieren sich mit Symptomen einer systemischen Hypertension (z.B. intraokuläre Blutungen) oder einer, durch die Hypokaliämie verursachten, Polymyopathie (z.B. Ventroflexion, Muskelschwäche). Typische Laborveränderungen sind eine Hypokaliämie (muss aber nicht immer vorhanden sein), eine erhöhte Kreatinkinase und häufig erhöhte Nierenwerte. Zur definitiven Diagnose sollten Aldosteron und wenn möglich die Reninaktivität bestimmt werden. Der Nachweis einer unpassend hohen Aldosteronkonzentration in Kombination mit einer tiefen Reninaktivität ist diagnostisch.<sup>6,7</sup> Der zuverlässigste Parameter, vor allem zu Differenzierung zwischen einem primären und einem sekundären (meist renalen) Hyperaldosteronismus, ist das Aldosteron/Renin-Verhältnis. Leider ist die Bestimmung der

Reninaktivität aber nur limitiert erhältlich. In diesen Fällen kann eine hohe Aldosteronkonzentration bei einer Katze mit typischer klinischer Symptomatik, typischen Laborveränderungen (Hypokaliämie) und einer Hypertension als stark hinweisend für einen primären Hyperaldosteronismus gewertet werden.

Eine Adrenalektomie ist die Behandlung der Wahl für einen bestätigten unilateralen primären Hyperaldosteronismus. Perioperativ sollten die Hypertension und die Hypokaliämie kontrolliert werden. Die häufigste intra- und postoperative Komplikation ist eine Blutung der Vena cava caudalis. Wenn eine Chirurgie nicht in Frage kommt, oder bei einem Fall mit bilateraler Hyperplasie, kann mit dem Mineralokortikoid Rezeptorblocker Spironolaktone (Anfangsdosis 2 mg/kg q12h) und mit oraler Supplementation von Kaliumglukonat (0.5 mmol/kg q12h) therapiert werden. Eine systemische Hypertension muss mit dem Kalziumkanal-Blocker Amlodipin (Anfangsdosis:  $\frac{1}{8}$  -  $\frac{1}{4}$  einer 5mg Tablette/Katze q24h) behandelt werden.<sup>6</sup>

### **Nebennierenmark-Tumore: Phäochromozytom**

Phäochromozytome sind Katecholamin-produzierende neuroendokrine Tumoren. Sie entstehen aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes oder der sympathischen Paraganglien. Phäochromozytome sind selten beim Hund und noch seltener bei der Katze. Sie wachsen langsam, sollten aber als potentiell bösartige Neoplasien betrachtet werden. Bei bis zu 50% der Fälle ist der Tumor lokal invasiv und breitet sich in umliegende Strukturen (v.a. Gefäße) aus. Phäochromozytome können in regionale Lymphknoten, Milz, Leber, Nieren, Pankreas, Lunge, Herz, Knochen und ZNS metastasieren.

Phäochromozytome werden hauptsächlich bei älteren Hunden ( $\geq 8$  Jahre) diagnostiziert. Klinische Symptome entstehen aufgrund der vermehrten Katecholamin Sekretion oder aufgrund der Platzverdrängung durch den Primärtumor oder die Metastasen. Der häufigster Vorstellungsgrund sind Schwäche und Kollaps. Weitere mögliche Symptome sind: Anorexie, Gewichtsverlust, Apathie, Ängstlichkeit, Tachypnoe, Hecheln, Tachykardie, Arrhythmien, akute Blindheit durch Blutung ins Auge und/oder Retinaablösung, Muskelzittern, Anfälle, Polyurie, Polydipsie, Erbrechen und Durchfall. Die Hypertension gilt als eines der klassischsten Zeichen eines Phäochromozytoms; sie ist aber aufgrund der episodischen Katecholaminsekretion nicht immer vorhanden (initial nur bei ca. 50%).

Um die Diagnose eines Phäochromozytoms zu stellen braucht es einen hohen klinischen Verdacht. Das Finden einer abdominalen Masse im Ultraschall bei einem Patienten mit passender klinischer Symptomatik und möglicherweise einer Hypertension ist hoch verdächtig. Normale Nebennieren bei der ultrasonographischen Untersuchung schliessen aber ein Phäochromozytom nicht aus. Beim Menschen wird zur Diagnose des Phäochromozytoms der Nachweis der exzessiven Hormonproduktion herangezogen. Weit verbreitete Tests sind die Messung von Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) und ihrer Abbauprodukte, den Metanephrinen (Metanephrin und Normetanephrin), im 24-Stunden-Urin oder die Messung der Metanephrine im Plasma. Beim Hund ist der zuverlässigste Parameter zur Diagnose eines Phäochromozytoms das Normetanephrin.<sup>9-11</sup> Normetanephrin kann sowohl im Urin (als Quotient zu Kreatinin) als auch im Plasma (frei oder total) bestimmt werden. Die Wahl der Probe (Urin oder Plasma) sollte sich nach der erhältlichen Analysemethode mit etablierten Hunde-spezifischen Referenzwerten richten. Proben können direkt in der Spitalumgebung gewonnen werden. Bei Verwendung von Urin muss dieser direkt nach der Entnahme mit 10%iger Salzsäure angesäuert (pH<2) und bis zur Analyse vor Licht geschützt gelagert werden. Hunde mit anderen Erkrankungen (insbesondere HAK) können ebenfalls eine erhöhte Normetanephrin-Konzentration haben.<sup>9</sup> Eine Erhöhung > 4x des oberen Referenzbereiches spricht aber in der Regel für ein Phäochromozytom.<sup>9</sup>

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Entfernung. Ein  $\alpha$ -Blocker (Phenoxybenzamin: Anfangsdosis 0.25 mg/kg PO q12h, Dosis-Steigerung alle 2-3 Tage bis maximal 1 mg/kg q12h oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen) sollte 2 Wochen vor der Operation gestartet werden, um die Hypertension zu kontrollieren und das Risiko einer hypertensiven Krise während der Operation zu minimieren.<sup>12</sup> Hunde bei denen eine Operation nicht in Frage kommt, sollten wie

oben beschrieben mit Phenoxybenzamin behandelt werden. Falls unter Therapie schwere Tachykardien auftreten, kann zusätzlich noch ein  $\beta$ -Blocker verabreicht werden. Nie sollte aber bei einem Hund mit Phäochromozytom ein  $\beta$ -Blocker ohne die vorherige Gabe eines  $\alpha$ -Blockers verschrieben werden, da dies zu schweren Hypertensionen führen kann.

### Inzidentalom

In der Humanmedizin wird ein Inzidentalom als eine zufällig entdeckte Nebennierenmasse  $\geq 1$  cm definiert, die während der Aufarbeitung eines klinischen Problems, welches nicht im Zusammenhang mit einer Nebennierenerkrankung steht, entdeckt wird.<sup>13</sup> Fälle bei denen eine symptomatische Nebennierenerkrankung aufgrund einer oberflächlichen Anamnese oder klinischen Untersuchung verpasst wurde, gehören nicht dazu. Die meisten Inzidentalome beim Menschen sind hormonell inaktive, gutartige Adenome.<sup>14</sup>

Der weitverbreitete Gebrauch der ultrasonographischen Untersuchung, der Computertomographie und des MRI hat in der Veterinärmedizin zu einer häufigeren Identifizierung von Nebennierenmassen geführt. Der erste und wichtigste Schritt in so einem Fall ist eine erneute, sorgfältige Erfragung der Vorgeschichte und der klinischen Symptome. Wenn Besitzer typische klinische Symptome für einen HAK, ein Phäochromozytom oder einen Hyperaldosteronismus beschreiben, sollten die entsprechenden diagnostischen Tests wie oben beschrieben durchgeführt werden. Auch wenn keine Symptome beschrieben werden sollten trotzdem ein Phäochromozytom oder ein HAK ausgeschlossen werden. Ist die Masse klein ( $< 2$  cm), homogen und hormonell inaktiv, sollten die Nebennieren alle 2-4 Monate ultrasonographisch kontrolliert werden. Ist eine hormonell inaktive Masse jedoch gross ( $> 2$  cm) und/oder inhomogen, empfiehlt sich mit Sicherheit eine Adrenalectomie.

### Literatur

1. Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff CJ. Canine and Feline Endocrinology. 4<sup>th</sup> ed 2015. 377ff.
2. Lutz H, Kohn B, Forterre F. 2015. Krankheiten der Katze. 5<sup>th</sup> ed: Krankheiten der endokrinen Organe. 891-916.
3. Arenas C, Melián C, Pérez-Alenza MD. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. J Vet Intern Med. 2014 Mar-Apr;28(2):473-80.
4. Helm JR, McLauchlan G, Boden LA, et al. A comparison of factors that influence survival in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism treated with mitotane or trilostane. J Vet Intern Med. 2011 Mar-Apr;25(2):251-60.
5. Quante S, Sieber-Ruckstuhl NS, Wilhelm S, et al. Hyperprogesteronismus infolge bilateraler Nebennierenrindenkarzinome bei einer Katze mit Diabetes mellitus. Schweiz Arch Tierheilkd 2009;151(9):437-442.
6. Djajadiningrat-Laanen SC, Galac S, Kooistra HS, et al. Primary hyperaldosteronisms. Expanding the diagnostic net. J Feline Med Surg. 2011;13:641-650.
7. Willi B, Kook PH, Quante S, et al. Primärer Hyperaldosteronismus bei Katzen. Schweiz Arch Tierheilkd. 2012;154:529-537.
8. Rijnberk A and Kooistra HS 2010. Clinical Endocrinology of dogs and cats. 2<sup>nd</sup> ed: adrenals. 93-154.
9. Quante S, Boretti FS, Kook PH, et al. Urinary Catecholamine and Metanephrine to Creatinine Ratios in Dogs with Hyperadrenocorticism or Pheochromocytoma, and in Healthy Dogs. J Vet Intern Med. 2010; 24,1093-7.
10. Gostelow R, Bridger N, Syme HM: Plasma-free Metanephrine and free Normetanephrine Measurements for the Diagnosis of Pheochromocytoma in Dogs. J Vet Intern Med. 2013;27,83-90.
11. Salesov E, Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, et al.: Comparison of Urinary and Plasma Catecholamines and Metanephrines in Dogs with Pheochromocytoma, Hypercortisolism, non-adrenal Diseases and in Healthy Dogs. J Vet Intern Med (Accepted).
12. Herrera MA, Mehl ML, Kass PH, et al. Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome in dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. J Vet Intern Med 2008;22:1333-9.
13. Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:159-85.
14. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev 2004;25:309-40.